KARYA TULIS ILMIAH

PEMILIHAN MAHASISWA BERPRESTASI TAHUN 2018

PROGRAM SARJANA

PUNICATUM SPRAY: INOVASI PRODUK BERBAHAN DASAR BUAH DELIMA (*Punica granatum* L.) UNTUK PENCEGAHAN DAN TERAPI KANKER RONGGA MULUT

Disusun Oleh:

Wimmy Safaati Utsani

J520150025

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA

SURAKARTA

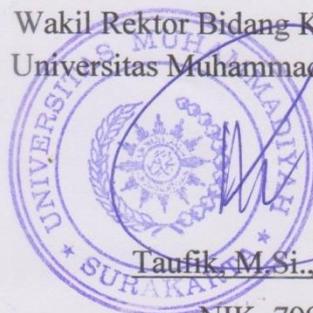
2018

LEMBAR PENGESAHAN

1. Judul Karya Tulis : *PUNICATUM SPRAY*: Inovasi Produk Berbahan Dasar Buah Delima (*Punica granatum* L.) untuk Pencegahan dan Terapi Kanker Rongga Mulut
2. Penulis
   a. Nama Lengkap : Wimmy Safaati Utsani
   b. NIM : J520150025
   c. Fakultas/Jurusan : Kedokteran Gigi/Pendidikan Dokter Gigi
   d. Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Surakarta
   e. Nomor Telp/HP : +6285725333556
   f. Alamat Email : wimmysafaatiutsani@gmail.com
3. Dosen Pendamping
   a. Nama Lengkap dan Gelar : drg. Morita Sari, MPH., Dr.PH
   b. NIDN : 0606127905
   c. Alamat Rumah : Perum Telukan, Grogol, Sukoharjo
   d. Nomor Telp/HP : +628159619674

Surakarta, 16 April 2018

Dosen Pembimbing	Penulis
drg. Morita Sari, MPH., Dr.PH	Wimmy Safaati Utsani
NIDN.0606127905	NIM. J520150025

Mengetahui,
Wakil Rektor Bidang Kemahasiswaan
Universitas Muhammadiyah Surakarta

Taufik, M.Si.,Ph.D.
NIK. 799

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama	: Wimmy Safaati Utsani
Program Studi	: Pendidikan Dokter Gigi
Fakultas	: Kedokteran Gigi
Perguruan Tinggi	: Universitas Muhammadiyah Surakarta
Judul Karya Tulis	: *PUNICATUM SPRAY*: Inovasi Produk Berbahan Dasar Buah Delima (*Punica granatum* L.) untuk Pencegahan dan Terapi Kanker Rongga Mulut

Dengan ini saya menyatakan bahwa karya tulis ilmiah yang saya sertakan dalam Pemilihan Mahasiswa Berprestasi 2018 adalah benar-benar hasil karya saya sendiri dan bukan plagiasi karya orang lain.

Apabila di kemudian hari ternyata karya tulis ilmiah saya tidak sesuai dengan pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi dalam bentuk pembatalan predikat Mawapres. Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya.

Surakarta, 16 April 2018

Yang Menyatakan

METERAI TEMPEL
TGL. 20
57D41AEF259031518
6000
ENAM RIBU RUPIAH

Wimmy Safaati Utsani

NIM. J520150025

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah Swt. yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah untuk mengikuti seleksi Pemilihan Mahasiswa Berprestasi Tingkat Nasional Tahun 2018 yang berjudul "***PUNICATUM SPRAY*****: Inovasi Produk Berbahan Dasar Buah Delima (*****Punica granatum*** **L.) untuk Pencegahan dan Terapi Kanker Mulut**".

Saya mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada Universitas Muhammadiyah Surakarta yang telah memberi saya amanah sebagai perwakilan untuk pemilihan mahasiswa berprestasi tahun 2018, Taufik, M.Si.,Ph.D. selaku wakil rektor bidang kemahasiswaan; Ir. Ahmad Kholid Al-Gofari, S.T.,M.T. selaku kepala bagian penalaran, kreativitas, dan softskill kemahasiswaan; drg. Morita Sari, MPH, Dr.PH. selaku dosen pembimbing, Laili Etika Rahmawati, S.Pd., M.Pd. selaku sekretaris prodi pendidikan bahasa Indonesia; seluruh staff kemahasiswaan; orang tua saya yang selalu memberikan dukungan dalam bentuk apapun; teman-teman serta segala pihak yang telah membantu hingga mencapai titik tertinggi kompetisi ini.

Tentunya ada hal-hal yang ingin penulis berikan kepada masyarakat dari hasil karya tulis ilmiah ini. Penulis berharap semoga karya tulis ilmiah ini dapat menjadi sesuatu yang berguna bagi kita bersama. Semoga karya tulis ilmiah yang penulis buat dapat membuat kita mencapai kehidupan yang lebih baik lagi.

Penulis

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR

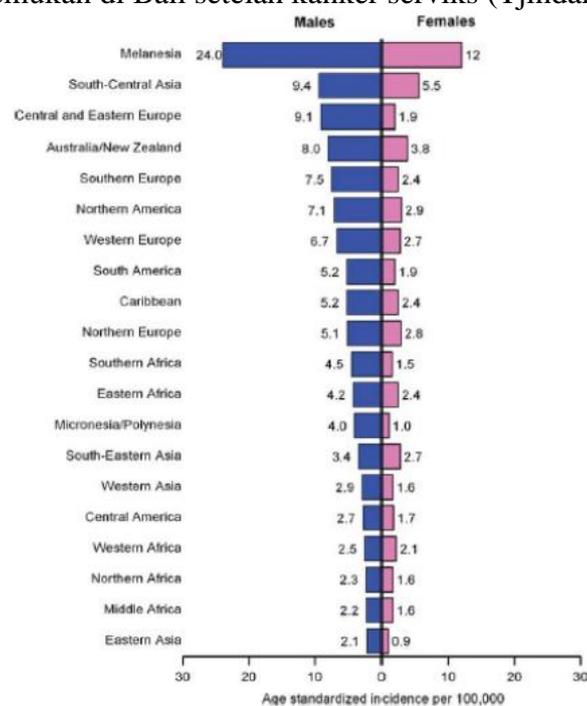
DAFTAR TABEL

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker rongga mulut tercatat menempati kategori kanker yang paling sering terjadi dan paling banyak menyebabkan kematian. Diperkirakan insidensi kanker rongga mulut setiap tahunnya adalah sekitar 275.000 dan hampir 75% terjadi di negara sedang berkembang (Ferlay, 2002). Hal ini merupakan suatu masalah yang serius di berbagai negara karena merupakan urutan keenam terbanyak dari seluruh kanker yang dilaporkan di dunia (WHO,2011). Hampir semua kanker di rongga mulut dimulai dari sel basal yang menutupi permukaan bibir, lidah dan rongga mulut yang dikenal sebagai karsinoma sel skuamosa dan mencapai 90% (Sapp, 2004). Di seluruh dunia diperkirakan kanker rongga mulut merupakan 6% dari seluruh keganasan yang terjadi. Meskipun angka kejadian kanker rongga mulut di negara berkembang diperkirakan kurang dari 5%, tetapi di beberapa daerah di India dan Asia Tenggara, kejadian kanker rongga mulut merupakan keganasan yang paling sering dijumpai (lebih dari 50% dari seluruh keganasan yang dijumpai). Kejadian kanker rongga mulut merupakan 2% dari seluruh kanker yang terjadi di negara-negara barat, di Amerika diperkirakan ditemukan 29.800 kasus baru kanker rongga mulut setiap tahunnya dan diperkirakan kanker rongga mulut menyebabkan kematian sebanyak 8.100 orang setiap tahunnya. Kanker rongga mulut merupakan 3% dari seluruh kanker yang ditemukan pada pria di Amerika. Sedangkan kejadian kanker rongga mulut pada wanita sebanyak 2% dari seluruh kanker yang terjadi pada wanita. Lebih dari 90% kanker rongga mulut terjadi pada usia diatas 45 tahun dan terus meningkat sampai dengan usia 65 tahun. Selama 20 tahun terakhir terdapat sedikit penurunan dari angka kejadian kanker rongga mulut di Amerika (Jemal, *et al*., 2012).

Angka kejadian kanker rongga mulut di Australia meliputi 1% dari seluruh kanker yang terjadi di negara tersebut dan bertanggung jawab terhadap 1% kematian yang disebabkan oleh kanker baik kanker yang terjadi pada pria maupun wanita. Diperkirakan ditemukan 760 kasus baru kanker rongga mulut yang ditemukan di Australia setiap tahunnya dimana laki-laki lebih banyak daripada perempuan dengan perbandingan 3:2. Sebanyak 95% dari kanker rongga mulut menunjukkan gambaran histopatologi sebagai karsinoma sel skuamosa rongga mulut (*oral squamous cell carcinoma*). Berdasarkan lokasinya, bagian yang

terkena kanker rongga mulut di Australia adalah bagian lidah, bibir, pipi, dan hipofaring. Di Indonesia, pada tahun 1991, karsinoma sel skuamosa rongga mulut menempati urutan ke 9 (3,3%) dari 10 karsinoma terbanyak pada perempuan dan urutan ke 2 (11,27%) dari 10 karsinoma terbanyak pada laki-laki. Data dari Register Kanker Jakarta pada tahun 2005-2007 menunjukkan bahwa kanker rongga mulut dan karsinoma nasofaring menempati posisi ke 8 (1,72 per 100.000) dari 10 karsinoma pada perempuan dan posisi ke 4 (3,65 per 100.000) dari 10 karsinoma pada laki-laki. Tahun 1998 menempati urutan ke 2 karsinoma yang paling sering ditemukan di Bali setelah kanker serviks (Tjindarbumi, *et al*., 2002).

Gambar 1 Insidensi kanker mulut berdasarkan usia dan daerah di dunia (Jemal, *et al*., 2012).

Umumnya penderita datang berobat sesudah ada keluhan seperti adanya benjolan, nyeri tukak atau borok. Padahal jika sudah ada keluhan maka penyakit sudah dalam stadium lanjut akibatnya prognosa dari kanker mulut relatif buruk. Faktor-faktor yang dapat menimbulkan keterlambatan diagnosis ini karena kanker pada tahap awal seringkali tidak menimbulkan keluhan (ketidaktahuan penderita), rasa takut, dan tidak ada biaya untuk berobat. Sampai saat ini perawatan kanker mulut masih menggunakan teknik kemoterapi, radioterapi, imunoterapi, pembedahan, dan terapi kombinasi. Teknik-teknik perawatan tersebut belum menunjukkan peningkatan lamanya hidup penderita secara signifikan. Oleh sebab itu, diperlukan strategi terapi baru untuk menghambat pertumbuhan sel kanker

secara efektif dan efisien tanpa efek samping yang besar, ekonomis, dan berkhasiat misalnya dari bahan herbal (Supriatno, 2007; Victor, 2011).

Buah delima (*Punica granatum* L.) mengandung fitokimia dan tinggi kandungan zat antioksidan yang didalamnya terdapat polifenol, tanin, dan antosianin. Khususnya pada polifenol terdapat 60% komponen flavonoid yang dapat menghambat sel kanker dengan menginduksi apoptosis. Flavonoid terutama terkandung di dalam biji buah delima yang memiliki khasiat terapeutik antara lain antibakteri, antivirus, antioksidan, antitumor, efek ekstrogenik, efektif dalam mengurangi faktor risiko penyakit jantung, termasuk *low density lipoprotein* (*LDL*) oksidasi, memulihkan pengerasan pada dinding arteri (aterosklerosis), mengurangi tekanan darah sistolik dengan menghambat serum *angiotensi–converting enzyme* (Aviram, 2001). Pada perawatan kanker, flavonoid dilaporkan mampu menghambat pertumbuhan sel tumor pada kanker (Zhang, 2007).

Spray adalah alat semacam pompa untuk menyemburkan air, api, cat, dan sebagainya. Spray disini digunakan sebagai sediaan untuk pemakaian lokal pada kanker rongga mulut. Komponen dasar spray adalah wadah, konsentrat zat aktif, katup dan penyemprot. Inovasi *Punicatum Spray* ini diharapkan dapat menjadi pencegah dan terapi untuk penderita kanker rongga mulut dengan harga yang sangat ekonomis, praktis, dan tidak memiliki efek samping. Pembangunan berkelanjutan tidak lengkap tanpa adanya iptek dan inovasi. Inovasi baru dapat membantu pencapaian tujuan pembangunan berkelanjutan di Indonesia karena dengan melihat tujuan ke-tiga dan tujuan ke-sembilan dari 17 tujuan SGDs (*Sustainable Growth Developments*) yaitu kehidupan sehat sejahtera (tujuan ke-tiga) dan industri, inovasi, infrastruktur (tujuan ke-sembilan) maka gagasan inovasi ini perlu diciptakan dan dikembangkan. Inovasi *Punicatum Spray* memiliki potensi untuk dipromosikan menjadi produk karya unggulan karena belum ada di Indonesia maupun dunia mengenai inovasi spray untuk pencegahan dan terapi kanker rongga mulut. Inovasi ini dapat diimplementasikan ke dalam industri bahan baku obat dan dapat menjadi produk yang mampu bersaing di pasar global sehingga dapat meningkatkan daya saing bangsa Indonesia khususnya di bidang kesehatan.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana terapi kanker rongga mulut yang selama ini dilakukan?
2. Bagaimana pemanfaatan ekstrak buah delima (*Punica granatum* L.) terhadap apoptosis sel kanker rongga mulut pada manusia?
3. Bagaimana pengembangan *Punicatum Spray* sebagai produk inovasi pencegah dan terapi kanker rongga mulut?

C. Tujuan Penulisan

1. Mengeksplorasi terapi kanker rongga mulut yang selama ini dilakukan.
2. Mengidentifikasi pemanfaatan ekstrak buah delima (*Punica granatum* L.) terhadap apoptosis sel kanker rongga mulut pada manusia.
3. Mengembangkan *Punicatum Spray* sebagai produk inovasi pencegah dan terapi kanker rongga mulut.

D. Manfaat Penulisan

1. Bagi praktisi medis, karya tulis ini diharapkan dapat menjadi rujukan pencegahan dan terapi kanker rongga mulut.
2. Bagi dunia penelitian, karya tulis ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk melakukan penelitian selanjutnya mengenai dosis yang tepat untuk pembuatan produk *Punicatum Spray* bagi penderita kanker rongga mulut.
3. Bagi masyarakat, karya tulis ini diharapkan dapat membuka wawasan mengenai potensi *Punicatum Spray* sebagai inovasi spray pencegah dan terapi bagi penderita kanker rongga mulut.
4. Bagi industri, sebagai gagasan awal untuk mengembangkan produk *Punicatum Spray* berbasis bahan lokal Indonesia agar dapat dipromosikan menjadi produk unggulan yang dapat bersaing secara global dan memiliki peluang implementasi untuk mewujudkan pembangunan berkelanjutan khususnya di bidang kesehatan.

E. Metode Penulisan

Karya tulis ini disusun menggunakan metode studi pustaka *(library research)* yaitu teknik pengumpulan data dan informasi yang disajikan secara deskriptif disertai dengan analisis sehingga menunjukkan suatu kajian ilmiah yang dapat dikembangkan dan diterapkan lebih lanjut dengan melakukan studi telaah terhadap sumber referensi, buku, literatur, dan jurnal ilmiah terkait masalah yang diteliti.

BAB II. TELAAH PUSTAKA

A. Kanker Rongga Mulut

Kanker merupakan penyakit seluler yang ditandai dengan ciri adanya sifat pertumbuhan yang tidak terkendali diikuti proses invasi ke jaringan dan penyebaran atau metastasis ke bagian organ tubuh yang lain (King, 2001). Hampir semua kasus kanker disebabkan oleh mutasi atau aktivasi abnormal gen selular yang mengendalikan pertumbuhan sel dan mitosis sel. Gen abnormal disebut onkogen. Di dalam semua sel ditemukan antionkogen yang menekan aktivasi dari onkogen tertentu. Inaktivasi dari antionkogen dapat memungkinkan aktivasi dari onkogen dan mengarah kepada kanker. Hanya sejumlah kecil dari sel yang bermutasi mengarah pada kanker. Namun kemungkinan mutasi dapat berkali-kali lipat bila seseorang terpapar dengan radiasi ionisasi (sinar-X, sinar gamma, bahan radioaktif, sinar ultraviolet), bahan kimia seperti pewarna aniline dan asap rokok, bahan iritan fisik, herediter, dan virus (Guyton, 1997). Daerah rongga mulut merupakan satu dari sepuluh lokasi tubuh yang paling sering terserang kanker. Ada beberapa jenis kanker rongga mulut, namun jenis yang paling tinggi (90%) merupakan karsinoma sel skuamosa (Sudiono, 2008).

Kanker rongga mulut dapat terjadi pada bibir bawah, dasar mulut, bagian ventral dan lateral lidah, area retromolar, tonsil dan lateral palatum lunak. Besarnya kanker rongga mulut yang terjadi berbeda-beda, yaitu sekitar 30%-40% terjadi pada bibir bawah, pada lidah sekitar 25%, sedangkan pada dasar mulut sekitar 20%.. Sebagian besar dari kanker rongga mulut merupakan karsinoma sel skuamosa yang berdiferensiasi maupun karsinoma sel skuamosa tanpa diferensiasi (Sapp, 2004). Saat ini perawatan kanker rongga mulut masih menggunakan teknik seperti kemoterapi, radioterapi, imunoterapi, pembedahan, dan terapi kombinasi. Perawatan yang dilakukan saat ini belum menunjukkan peningkatan lamanya hidup penderita secara signifikan, oleh sebab itu diperlukan strategi terapi baru untuk menghambat pertumbuhan sel kanker secara efektif dan efisien tanpa efek samping yang besar (Supriatno, 2007).

Penyebab kanker rongga mulut sampai sekarang belum diketahui secara pasti, hal ini terjadi karena penyebab terjadinya kanker sangat kompleks. Terdapat tiga faktor yang memengaruhi terjadinya kanker mulut, yaitu faktor lokal, faktor luar, dan faktor host. Faktor lokal meliputi: (1) kebersihan rongga mulut yang

jelek, (2) iritasi kronis dari restorasi, (3) karies gigi. Faktor luar dipengaruhi oleh: (1) kebiasaan merokok, (2) kebiasaan minum alkohol, (3) kebiasaan mengunyah tembakau, dan (4) virus. Faktor host meliputi: (1) usia, (2) jenis kelamin, (3) nutrisi imunologik, dan (4) genetik. Faktor-faktor predisposisi tersebut meningkatkan risiko terjadinya kanker apabila digabung antara kebiasaan merokok dengan minum alkohol dan mengunyah tembakau (Cawson, 2000).

Berdasarkan studi epidemiologi didapatkan hubungan yang sangat erat antara kejadian kanker rongga mulut dengan paparan terhadap karsinogen yang terdapat pada tembakau, alkohol, dan buah pinang. Konsumsi alkohol dan merokok merupakan faktor risiko kuat terjadinya kanker rongga mulut. Selain itu kebiasaan mengunyah tembakau, kapur sirih, dan pinang di beberapa daerah seperti Asia Tenggara (termasuk Indonesia) sudah terbukti merupakan faktor risiko kuat terjadinya kanker rongga mulut. Faktor lainnya yaitu kesehatan gigi dan mulut, usia, status sosial ekonomi, indeks massa tubuh, pola makan. (Ragin, *et al*., 2009).

B. Siklus Sel Kanker

Siklus sel terdiri atas dua tahap, yaitu fase interfase dan mitosis. Tahap interfase terdiri atas fase G1 (prasintesis), fase S (sintesis DNA) dan fase G2 (pasca duplikasi DNA). Tahap mitosis terdiri atas empat fase, yaitu profase, metafase, anafase dan telofase. Siklus sel dibagi menjadi empat fase yang berlangsung selama 20-24 jam, yaitu fase G1 (Gap 1), Fase S (Sintesis), Fase G2 (Gap 2) dan fase mitosis. Pada fase G1 terjadi sintesis RNA yang kemudian diikuti oleh sintesis protein sehingga sitoplasma akan bertambah banyak dan sel akan tumbuh selama sembilan jam. Fase kedua adalah fase S, merupakan proses sintesis DNA dan terjadi pembentukan molekul histon yang pada umumnya berlangsung selama sepuluh jam. Fase G2 merupakan fase akhir dalam pertumbuhan sel, dalam fase ini masih terjadi sintesis RNA dan kemudian akan disusul oleh fase mitosis. Fase terakhir dalam proses proliferasi adalah fase M (mitosis) yang merupakan fase tersingkat karena hanya berlangsung selama 30-60 menit (Fuller, 1998).

C. Diagnosis Kanker Rongga Mulut

Keluhan yang membawa penderita kanker rongga mulut ke dokter adalah adanya pembengkakan atau ulkus yang teraba, rasa nyeri, warna putih atau merah pada lidah, rasa nyeri menyebar ke leher atau telinga, terdapat pembengkakan di leher dan meraskan kesukaran atau rasa nyeri pada waktu menelan. Secara klinis kanker rongga mulut dapat termanifestasi dalam berbagai cara. Seringkali merupakan kanker eksofitik dan biasanya berhubungan dengan ulserasi yang dalam dengan tepi yang menonjol (Velde, 1999).

Gambaran klinis kanker rongga mulut meliputi eksofitik, endofitik, leukoplakia (bercak putih), eritroplakia (bercak merah), eritroleukoplakia (kombinasi bercak merah dan putih). Pertumbuhan eksofitik (lesi superfisial) dapat berbentuk bunga kol atau papiler, dan mudah berdarah. Untuk pertumbuhan endofitik biasanya terdapat batas tegas antara lesi dan jaringan normal, invasinya dapat merusak tulang yang dapat menyebabkan nyeri dan penampakan pada radiografnya adalah radiolusen yang hampir sama dengan penyakit osteomyelitis (Neville, 2002). Penampakan klinis berupa ulser dengan diameter kurang dari 2 cm, kebanyakan berwarna merah dengan atau tanpa disertai komponen putih, licin, halus dan memperlihatkan elevasi yang minimal. Karakteristik dari lesi kanker yang berlubang dengan dasar merah dan ditutupi oleh krusta karena hiposalivasi. Kanker berasal dari displasi epitel dan secara histologi tampak sebagai pulau-pulau yang invasif. Invasi sel ditandai dengan perluasan yang tidak beraturan dari lesi epitelium menuju membran basal, sampai jaringan ikat subepitelial. Serbuan sel kemungkinan dapat meluas sampai ke lapisan bawah jaringan adiposa, otot, atau tulang yang dapat merusak jaringan asli selama perkembangannya. Jejas sel dapat mengelilingi dan merusak pembuluh darah serta dapat menyerang lumen vena atau nodus limfatikus. Pembengkakan berat atau respon imun sel sering terjadi pada epitelium yang diserang, dan terjadi nekrosis. Jejas epitelium dapat menginduksi pembentukan pembuluh darah baru yang disebut angiogenesis (Neville, 2002).

D. Proliferasi dan Invasi Kanker Rongga Mulut

Kanker menyebar melalui saluran limfa (Neville, 2002). Perkembangannya mampu menembus kapsul jaringan ikat limfonodi. Perkembangannya juga

mengakibatkan limfonodi terasa terikat dan sulit untuk digerakkan. Hal ini dapat dideteksi secara klinis dengan palpasi digital dengan karakteristik sukar digerakkan dan membesar. Perluasan invasi dapat bersifat kontralateral dan bilateral. Kanker yang terdapat pada bibir bawah dan dasar mulut akan menginvasi nodus submental, sedangkan untuk karsinoma yang berada di daerah posterior mulut akan menginvasi nodus jugular superior. Kanker juga mampu menginvasi organ tubuh seperti tulang. Organ lainnya yang dapat terinvasi kanker adalah jantung dan hati (Saap, 2004).

Inisiasi dan promosi mempunyai peranan penting dalam perkembangan kanker. Promotor pada umumnya menimbulkan kerusakan jaringan dan mempercepat proses karsinogenesis. Pada perkembangan kanker rongga mulut terjadi melalui beberapa tahap yaitu metaplasi, displasi dan karsinoma in situ. Metaplasi adalah arah diferensiasi epitel berubah. Pada rangasangan yang terus-menerus epitel metaplastik menunjukan aktivitas proliferasi yang meningkat dan diferensiasi yang menurun. Inti sel menjadi lebih besar dan kromatin tampak berubah tekstur. Berdasarkan perubahan morfologinya dispalsia dibedakan menjadi tingkatan ringan, sedang dan berat (Velde, 1999).

E. Delima (*Punica granatum L.)*

Tanaman delima berasal dari Persia, kemudian meluas ke berbagai negara. Meskipun bukan tanaman asli Indonesia, namun tanaman delima mampu beradaptasi dan tumbuh dengan baik di Indonesia. Pengenalan tanaman delima sangat diperlukan dalam usaha budi daya diperoleh hasil yang baik. Di Indonesia, delima mempunyai banyak nama daerah, antara lain dalima (Sunda), gangsalan (Jawa), dhalima (Madura), dan glima (Aceh). Masyarakat dunia mengenal delima dalam bahasa inggris, yaitu pomegranate (Rahmat, 2003)

Buah delima (*Punica granatum* L.) memiliki kulit buah berwarna kuning kemerahan. Jika dibelah, terdapat bijinya yang dipisahkan oleh beberapa sekat/segmen. Biji buah delima berbentuk bulat kecil dan berjumlah banyak. Warna biji merah bening dan kandungan airnya tinggi sehingga memiliki rasa yang segar (Wirakusumah, 2010). Buah delima (*Punica granatum* L.) merupakan salah satu sumber antioksidan dari tumbuh-tumbuhan dengan kandungan polifenol dan antosianin yang cukup tinggi. Pigmen antosianin berfungsi untuk warna

merah, ungu dan biru dari buah, sayuran dan bunga. Antosianin merupakan salah satu antioksidan kuat yang mampu mencegah berbagai kerusakan akibat stress oksidatif sehingga mampu melindungi sel dari radikal bebas (Yanjun, *et al*, 2009; Cao, *et al*, 2001). Buah delima (*Punica granatum* L.) merupakan tanaman yang berasal dari Persia dan daerah Himalaya di India Selatan. Yang tersebar di Indonesia ada tiga jenis yang dikelompokkan berdasarkan warna buahnya, yakni delima putih, delima merah, dan delima hitam. Dari ketiga jenis itu yang paling terkenal adalah delima merah. Delima merah memiliki rasa lebih manis dan segar, sedangkan delima putih rasanya lebih sepat dan kesat serta kurang manis. Delima putih dan delima hitam agak sulit ditemukan di pasaran (Astawan, 2008). Buah delima berbentuk bulat sampai bundar dan bergelantungan dalam tandan. Buah muda berwarna hijau sampai hijau kemerah-merehan, namun setelah tua berubah menjadi hijau kekuning-kuningan atau hijau kemerah-merahan hampir kecoklatan, tergantung jenisnya. Daging buah merupakan kulit biji yang menebal dan tersusun secara padat. Daging buah ini dikonsumsi bersama biji-bijinya (Rahmat, 2003).

Buah delima (*Punica granatum* L.) mengandung fitokimia dan tinggi kandungan zat antioksidan yang didalamnya terdapat polifenol, tanin, dan anthocyanins. Khususnya pada polifenol terdapat 60% komponen flavonoid yang dapat menghambat sel kanker dengan menginduksi apoptosis. Flavonoid terutama terkandung di dalam biji buah delima yang memiliki khasiat terapeutik antara lain anti bakteri, anti virus, antioksidan, anti tumor, efek ekstrogenik, efektif dalam mengurangi faktor risiko penyakit jantung, termasuk LDL oksidasi, memulihkan pengerasan pada dinding arteri (aterosklerosis), mengurangi tekanan darah sistolik dengan menghambat serum angiotensi– converting enzyme (Aviram, 2001). Pada perawatan kanker, flavonoid dilaporkan mampu menghambat pertumbuhan sel tumor pada kanker (Zhang, 2007).

Gambar 2 Buah Delima

BAB III. ANALISIS DAN SINTESIS

A. Terapi Kanker Rongga Mulut

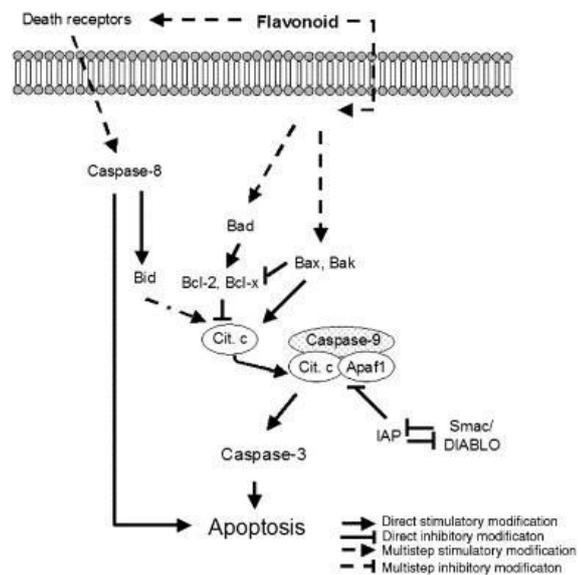
Saat ini perawatan kanker rongga mulut masih menggunakan teknik seperti kemoterapi, radioterapi, imunoterapi, pembedahan dan terapi kombinasi. Perawatan ini belum menunjukkan peningkatan lamanya hidup penderita secara signifikan, oleh sebab itu diperlukan strategi terapi baru untuk menghambat pertumbuhan sel kanker secara efektif dan efisien tanpa efek samping yang besar (Supriatno, 2007). Terapi kanker rongga mulut dapat melibatkan satu atau beberapa terapi sekaligus, terdiri dari pembedahan, radioterapi dan kemoterapi. Lokasi dan luas dari lesi berpengaruh dalam pemilihan terapi yang tepat. Terapi yang paling sering digunakan adalah terapi menggunakan radioterapi. Radiasi adalah jenis pengobatan umum kanker menggunakan partikel atau gelombang berenergi tinggi seperti sinar-X, gamma, elektron atau proton untuk menghancurkan atau merusak sel kanker. Seperti halnya kemoterapi, terapi radiasi memiliki efek samping sehingga harus diperhitungkan secara benar-benar perlu tidaknya tindakan dengan radiasi. Radiasi dapat mempengaruhi kulit, mulut, otak dan paru-paru. Luasnya area yang terpengaruh dikarenakan radiasi diberikan secara lokal. Ini berarti bahwa radiasi diarahkan pada daerah yang sakit, oleh karena itu efek samping biasanya terjadi pada area sasaran. Kulit yang disubyekkan pada radiasi dapat menjadi gelap dan kemudian mengeras. Selama pengobatan pasien juga merasa kulitnya terkelupas, kering dan gatal. Ketika digunakan untuk mengobati kanker di daerah kepala dan leher, radiasi biasanya menyebabkan mulut kering dan hilang rasa akibat radiasi pada kelenjar ludah dan mati rasa. Ketika otak diarahkan pada radiasi maka akan menyebabkan hilang ingatan, menurunnya gairah seks dan sulit menyesuaikan diri dengan rasa dingin. Paru-paru dapat terkena imbas akibat radiasi. Pasien dapat menderita nafas pendek atau batuk karena menutupnya aliran udara akibat menurunnya surfaktan. Efek tunda pada paru adalah fibrosis (kaku dan kasar) yang menyebabkan menurunnya kemampuan menghirup udara. Iradiasi pada daerah paru-paru yang luas akan menyebabkan nafas pendek dan rasa malas beraktivitas. Beberapa kanker dapat diobati hanya dengan radioterapi, namun kadang kala radioterapi masih diperlukan sebagai pelengkap pengobatan lainnya dengan tujuan untuk membunuh sel kanker sisa yang mungkin masih ada setelah operasi. Meskipun

telah diobati, terkadang masih terjadi kekambuhan beberapa waktu sesudahnya. Radioterapi yang diberikan setelah operasi disebut radioterapi *adjuvant*. Terkadang radioterapi bisa diberikan sebelum operasi untuk memperkecil ukuran tumor dan membuatnya mudah diambil. Radioterapi yang diberikan sebelum operasi disebut radioterapi *neoadjuvant*. Pada beberapa kasus, radioterapi dan kemoterapi (pengobatan kanker dengan senyawa kimia) digunakan bersama-sama (Olive,1993).

B. Pemanfaatan Ekstrak Buah Delima (*Punica granatum* L.) Terhadap Apoptosis Sel Kanker Rongga Mulut Pada Manusia

Delima mempunyai kandungan zat aktif yang tinggi, terdiri dari polifenol, tannin dan antosianin yang bersifat sebagai zat antioksidan yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dan memulihkan pengerasan pada dinding arteri. Khususnya di dalam polifenol mengandung 60% flavonoid yang dapat menurunkan resiko penyakit kronis termasuk sel kanker dengan target *chemopreventif* menghambat proses karsinogenesis pada tahap permulaan, peningkatan, dan perkembangan kanker dengan modulasi proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, angiogenesis dan metastasis. Flavonoid menginduksi apoptosis dengan meningkatkan komponen proapoptotic. Untuk mengikat kandungan zat aktif tersebut dilakukan ekstraksi dengan etanol. Pemakaian etanol sebagai bahan pengikat zat aktif karena memiliki beberapa kelebihan yaitu lebih selektif, kuman sulit tumbuh pada konsentrasi diatas 20 %, tidak toksis, netral dan absorbsinya baik (Ramos, *et al*, 2007).

Kandungan flavonoid terutama di dalam biji buah delima memiliki khasiat terapeutik antara lain antibakteri, antivirus, antioksidan, dan antitumor. Flavonoid menginduksi apoptosis pada sel kanker melalui jalur intrinsik atau mitokondria. Pada perawatan kanker, flavonoid menghambat proses tomorigenesis melalui induksi *p53*, pengaturan rasio *Bax/Bcl–2*, induksi *caspace*. Kejadian resistensi tehadap apoptosis umumnya terjadi karena hilangnya fungsi *p53* sebagai *tumor suppressor gene* (Hanahan dan Eeinberg, 2000). Aktivasi *p53* akan menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi *Bax* pada rantai diantara promoter, dan menyebabkan terjadinya penurunan ekspresi *Bcl-2*, yang mengubah rasio *Bax/Bcl –2* dan memulai aktivitas apoptosis yang menyebabkan apoptosis maupun

terhentinya siklus sel. Aktivasi *Bax* akan memulai jalur apoptosis intrinsik yang memfasilitasi terlepasnya *cytochrome c* mitokondria yang kemudian mengaktifkan *caspace-9*. *Caspase-9* merupakan *apical caspase* dari jalur *cytochrome c* yang berfungsi sebagai sensor gangguan fungsi membran barier mitokondria. Kerusakan mitokondria selama apoptosis menyebabkan terlepasanya *cytochrome c* yang kemudian bersama dengan *caspace 9* dan *Apaf-1* akan membentuk *apoptosome*. Aktivasi *caspace-9* kemudian akan mengaktifkan *caspace-3* (Siegelmann, *et al*, 2005). *Caspase-3* merupakan *effector caspace* yang mengaktifkan *endonuclease caspace* sehingga mengaktifkan DNAse, yang akan menyebabkan fragmentasi DNA. Fragmentasi DNA merupakan salah satu karakteristik apoptosis (Scrully, 2003).

Gambar 3 Mekanisme antitumor oleh flavonoid

C. Pengembangan *Punicatum Spray* Sebagai Produk Inovasi Pencegah dan Terapi Kanker Rongga Mulut

Aktivitas antioksidan dalam buah delima memungkinkan flavonoid untuk menangkap atau menetralkan radikal bebas terkait dengan gugus OH fenolik sehingga dapat memperbaiki keadaan jaringan yang rusak, menghambat proses inflamasi dan menghindari komplikasi lebih lanjut. Kelompok utama fitokimia buah delima adalah polyphenol, polyphenol buah delima terdiri dari flavonoid (flavonols, flavonols dan anthocyanins), hydrolysabletannins (ellagitannins dan gallotannins) dan condensedtannins (proanthocyanidins). Ekstrak buah delima dengan standarisasi 40% *ellagic acid (EA)* dapat menghambat perkembangan sel

kanker, antipoliferasi, menginduksi apoptosis dan antioksidan secara in vitro (Jurenka, 2008). Ekstrak buah delima dapat meningkatkan *wild p53* secara *in vitro* pada biakan sel karsinoma skuamosa manusia dengan dosis 250 ug/ml (Kholifa, 2010). *Ellagic acid* merupakan salah satu bahan aktif dari ekstrak buah delima berada dalam buah delima dalam bentuk bebas sebagai *ellagic acid-glycosides* atau terikat dalam bentuk *ellagitannins* (Kresno, 2011). Ekstrak buah delima mempunyai bahan aktif yang kemungkinan bekerja sinergis, diantaranya polyphenol dalam buah delima dapat meningkatkan kelarutan dan absorbsi EA sehingga ekstrak buah delima mempunyai efek antikanker yang lebih poten (Lansky, 2007).

Pemanfaatan tanaman herbal ekstrak buah delima sebagai antikanker dapat menjadi alternatif pencegahan dan terapi bagi penderita kanker rongga mulut. Sediaan dibuat menggunakan spray agar praktis, mudah digunakan, dan ekonomis. Zat aktif dalam *Punicatum Spray* adalah ekstrak buah delima dengan dosis 250 ug/ml. Pemanfaatan ekstrak buah delima dalam sediaan spray memberikan keuntungan yang banyak karena selain memiliki kandungan sebagai antikanker, didalam buah delima juga terdapat 14,5 % karbohidrat, 1,6 % protein, 0,1 % lemak, 5,1 % serabut, 0,7 % mineral, gula glukosa, asid sitrik, asid borik dan vitamin C. Buah delima memiliki sifat antioksidan karena mengandung vitamin C yang tinggi. Kandungan vitamin C pada buah delima mencapai 17% dari kebutuhan harian per 100 g. Buah delima juga merupakan sumber kelompok vitamin B kompleks yang vital, diantaranya folates, pantothenic acid (vitamin B5), pyridoxine, vitamin K, kalsium, potassium, manganese dan copper (Oci, 2014). Inovasi *Punicatum Spray* memiliki potensi yang baik untuk dikembangkan menjadi produk lokal unggulan. Pengembangan memerlukan beberapa tahap yang harus dilakukan yaitu (1) mengkaji kualitas produk *Punicatum Spray* yang telah dibuat dengan teknik pengolahan dan komposisi bahan tertentu dengan kriteria pengkajian meliputi mutu gizi, uji mikrobiologis dan uji klinik terhadap aktivitas antikanker pada penderita kanker rongga mulut; (2) memilih produk yang sudah teruji kualitasnya kemudian mendaftarkan paten; (3) mengkaji pengenalan dan pemasaran produk agar produk *Punicatum Spray* dapat diketahui dan dikenal oleh masyarakat sebagai alternatif untuk pencegahan dan terapi kanker rongga mulut yang ekonomis, praktis, dan tidak memiliki efek samping. Beberapa strategi

pemasaran agar produk *Punicatum Spray* dapat dikenal oleh masyarakat yaitu (1) memberikan desain kemasan yang menarik untuk produk *Punicatum Spray*; (2) melakukan pemasaran produk ke pasar; (3) mempromosikan produk melalui event pameran; (4) membuka gerai pemasaran produk dan (5) bekerja sama baik dengan institusi kesehatan pemerintah atau non pemerintah untuk memperkenalkan produk ini sebagai pencegah dan terapi kanker rongga mulut pengganti kemoterapi dan radioterapi. Produk ini akan dipasarkan dengan Rp.10.000,- per botol. Dengan adanya produk ini diharapkan penderita kanker rongga mulut mendapatkan terapi yang baik, dapat mengurangi peningkatan pertumbuhan sel kanker, mencegah komplikasi, meningkatkan kualitas hidup penderita serta tidak memiliki efek samping dengan harga yang sangat ekonomis.

Pembangunan berkelanjutan tidak lengkap tanpa adanya iptek dan inovasi. Inovasi baru dapat membantu pencapaian tujuan pembangunan berkelanjutan di Indonesia karena dengan melihat tujuan ke-tiga dan tujuan ke-sembilan dari 17 tujuan SGDs (*Sustainable Growth Developments*) yaitu kehidupan sehat sejahtera (tujuan ke-tiga) dan industri, inovasi, infrastruktur (tujuan ke-sembilan) maka gagasan inovasi ini perlu diciptakan dan dikembangkan. Inovasi *Punicatum Spray* memiliki potensi untuk dipromosikan menjadi produk karya unggulan karena belum ada di Indonesia maupun dunia mengenai inovasi spray untuk pencegahan dan terapi kanker rongga mulut. Berdasarkan hasil penelusuran paten dari situs espacenet.com terdapat pengembangan produk inovasi serupa tentang pemanfaatan buah delima tetapi belum ada inovasi untuk pemanfaatan buah delima sebagai pencegah dan terapi kanker rongga mulut. Hal ini menjadi keunggulan tersendiri untuk mengimplementasikan produk *Punicatum Spray* ke dalam industri bahan baku obat dan dapat menjadi produk yang mampu bersaing di pasar global sehingga dapat meningkatkan daya saing bangsa Indonesia khususnya di bidang kesehatan.

BAB IV

SIMPULAN DAN REKOMENDASI

A. KESIMPULAN

Berdasarkan uraian karya tulis yang telah dibuat, maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Perawatan kanker rongga mulut masih menggunakan teknik seperti kemoterapi, radioterapi, imunoterapi, pembedahan dan terapi kombinasi. Perawatan ini belum menunjukkan peningkatan lamanya hidup *(survival rate)* penderita secara signifikan dan memiliki banyak efek samping.
2. Kandungan flavonoid di dalam buah delima memiliki khasiat terapeutik antara lain antibakteri, antivirus, antioksidan, dan antitumor. Flavonoid menginduksi apoptosis pada sel kanker melalui jalur intrinsik atau mitokondria. Pada perawatan kanker, flavonoid menghambat proses tomorigenesis melalui induksi *p53*, pengaturan rasio *Bax/Bcl–2*, induksi *caspace*.
3. Inovasi *Punicatum Spray* memiliki potensi untuk dipromosikan menjadi produk karya unggulan karena belum ada di Indonesia maupun dunia mengenai inovasi spray untuk pencegahan dan terapi kanker rongga mulut. Sehingga setelah produk ini dikembangkan diharapkan produk ini dapat meningkatkan daya saing bangsa Indonesia khususnya di bidang kesehatan.

B. REKOMENDASI

Gagasan *Punicatum Spray* sebagai pencegah dan terapi kanker rongga mulut memerlukan penelitian eksperimental dan klinis lebih spesifik untuk menjadi produk inovatif yang memiliki bukti-bukti dasar. Kerjasama dan dukungan dari beberapa lintas sektor sangat dibutuhkan dalam upaya pengkajian secara sensoris atau uji organoleptik terhadap produk dan mewujudkan inovasi ini dalam industri farmasi Indonesia. Produksi dan pemasaran produk *Punicatum Spray* secara luas dapat dilakukan dengan dukungan dari berbagai pihak termasuk pemerintah dan institusi kesehatan di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

Astawan, M. 2008. *Sehat Dengan Buah Cetakan Pertama*. Jakarta: Penerbit Dian Rakyat. Halaman: 40-45.

Aviram, M. 2001. Nutritional Antioxidants: Mechanisms of Action, Analyses of Activities and Madical Applications. *Curr Med Chem - Imm Endoc & Metab Agents*; 1: 99-117.

Cao, G., Mumlitelli H.U., Moreno C.S., dan Prior R.L. 2001. Anthocyanins are Absorbed in Glycated Forms in Elderly Women. *American Journal Of Clinical Nutrition*; 73 (5): 920-926.

Cawson, RA dan Odel, EW. 2000. *Oral cancer Ed. 6th*. London: Churchill Livingstone; 228-238.

Ferlay, J., *et al*. 2002. Global cancer statics. *CA Cancer J Clin*. 55: 74-108.

Fuller, G.M., & Shields, D. 1998. *Molecular Basis of Medical Cell Biology 1st Ed*. Appleton Lange: Cohnecticut.

Guyton, Arthur C., Hall, John E. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Ed. 9*. Jakarta: EGC.

Hanahan, D dan Weinberg, RA. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell*; 100(1): 57-70.

Jemal, A., *et al*. 2012. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*; 65(2):87-108.

Jurenka, J. 2008. Therapeutic Applications of Pomegranate (*Punica granatum* L.). *A Review Alternative Medicine Review*; 13(21): 128-144.

Kholifa M. 2010. Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Etanol Buah Delima (*Punica granatum Linn*) Terhadap Peningkatan Apoptosis Sel Kanker Lidah Manusia Sp-C1 In Vitro. *Biomedika*; 2(2): 72-80.

King, Roger. 2001. *Cancer Biology*. London: Pearson.

Kresno. 2011. *Textbook Ilmu Dasar Onkologi Edisi Kedua*. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Lansky EP, Newman RA. 2007. Punica granatum (pomegranate) and its potential for preventif and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol*; 109(2): 128-44.

Neville, B. W., dan Day, T. A. 2002. Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA Cancer J. Clin;* 52: 195-215.

Oci, *et al*. 2014. *Khasiat Ajaib Delima*. Jakarta: Padi.

Ragin, C.C., Cher D., *et al*. 2009. Leptin levels and leptin receptor polymorphism frequency in healthy populations. *Infect Agent Cancer*. 4(1): S13.

Ramos, *et al*. 2007. Correlation of Clinical, Histological, and Cytokeratin Profiles of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue With Prognosis. *Int J Surg Path*; 15(4): 376-383.

Rahmat, H Rukmana. 2003. *Delima*. Yogyakarta: Kanisius

Sapp JP, Eversole LR, dan Wysocki GP. 2004. *Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology Ed.2*. St. Louis: Mosby Inc; 134-43, 184-96.

Scully, C. 2003. *Oral and Maxillofacial Medicine*. Elsevier : Edinburg.

Siegelmann, Danieli, *et al*. 2005. p53 Alteration in Oral Tongue Canceris not Significantly Assosiated with Age at Diagnosis or Tobacco Exposure. *Tumori;* 91: 346-350.

Sonis, S. T., Fazio, R. C., & Fang, L. 1995. *Principle and Practice of Oral Medicine (2nd ed).* Pennsylvania: W. B. Saunders Company.

Sudiono, Janti. 2008. *Pemeriksaan Patologi untuk Diagnosis Neoplasma Mulut*. Jakarta: EGC.

Supriatno. 2007. Oligonukleotid sphasekinase associated protein-2 (SKP2) antisense menginduksi hambatan proliferasi dan peningkatan aktivitas apoptosis pada sel kanker leher dan kepala. *Majalah Kedokteran Gigi.* Fakultas kedokteran Gigi: UGM.

Supriatno. 2008. Cis-platinum Meningkatkan Apoptosis dan Hambatan Invasi Sel Kanker Lidah Manusia in vitro. *MIKGI*; 10(1): 75-78.

Tjindarbumi D dan Mangunkusumo R. 2002. Cancer in Indonesia, Present and Future. *Japanese Journal of Clinical Oncology*; 32: S17-S21.

Velde, Van de C. J. H., Bosman, F.T., Wagener, D. J. 1999. *Onkologi Ed. 5*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

Victor BC, Indrawati R, Sidarningsih. 2011. Perbedaan Daya Hambat Obat Kumur Ekstrak Teh Hijau (*Camellia Sinensis*) dan Metil Salisilat Terhadap Pertumbuhan Bakteri Rongga Mulut. *Oral Biology Dental Journal*. 3(2): 1.

WHO. 2011. *Top 10 Causes of Death*. Diakses pada tanggal 19 April 2018. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/

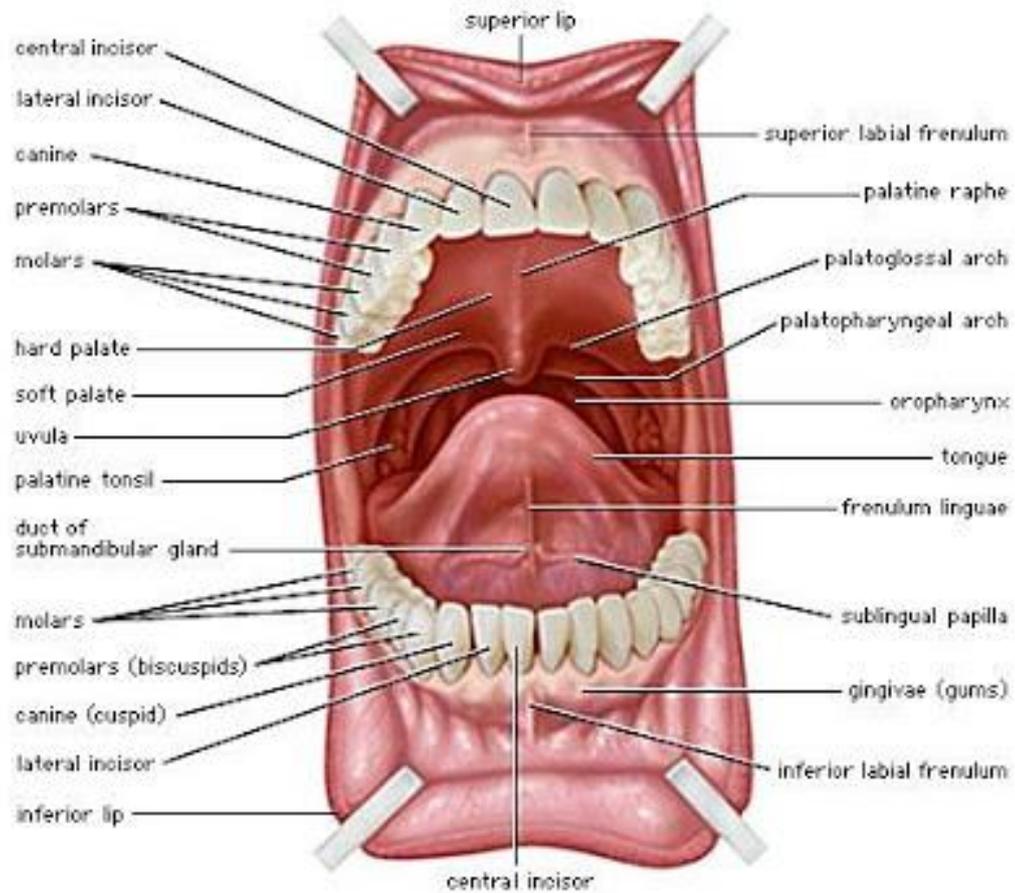
Wirakusumah, Emma Pandi. 2010. *Sehat Cara Al-Qur'an dan Hadits*. Jakarta: Hikmah

Yanjun, Z., Dana, K., Robert, D., Rypo, L., dan David, W. 2009. International Multidimentional Authenticity Specification (IMAS) Algo rithm for Detection of Comercial Pomegranate Juice Adulteration. *J. Agric Food Chem*; 57(6):2550-2557.

Zhang Y, *et al*. 2007. The role of autophagy in mitochondria maintenance: characterization of mitochondrial functions in autophagy-deficient S. cerevisiae strains. *Autophagy;* 3(4):337-46.

LAMPIRAN 1

Anatomi Rongga Mulut

Gambar 4 Anatomi Rongga Mulut

LAMPIRAN 2

Kandungan Nutrisi Buah Delima

Tabel 1 USDA (*National Nutrient Data Base*) (Oci, 2014).

Principle	**Nutrient Value**	**Percentage of RDA**
Energy	83 Kcal	4%
Carbohydrates	18.70 g	14%
Protein	1.67 g	3%
Total fat	1.17 g	6%
Cholesterol	0 mg	0%
Dietary Fiber	4 g	11%
Vitamins		
Folates	38 µg	9.5%
Niacin	0.293 mg	2%
Pantothenic Acid	0.135 mg	3%
Pyridoxine	0.075 mg	6%
Riboflavin	0.053 mg	4%
Thiamin	0.067 mg	5.5%
Vitamin A	0 IU	0%
Vitamin C	10.2 mg	17%
Vitamin E	0.60 mg	4%
Vitamin K	16.4 µg	14%
Electrolytes		
Sodium	3 mg	0%
Potassium	236 mg	5%
Minerals		
Calcium	10 mg	1%
Copper	0.158 mg	18%
Iron	0.30 mg	4%
Magnesium	12 mg	3%
Manganese	0.119 mg	5%
Phosphorus	36 mg	5%
Phyto-nutriens		
Caratone-β	0 µg	-
Crypto-xanthin-β	0 µg	-

LAMPIRAN 3

Desain Prototype *Punicatum Spray*

Gambar 5 Desain Prototype *Punicatum Spray*